

periodo analizado osciló entre 3,30 y 30 casos nuevos por 100.000/año (♀: 6-60; ♂: 0-20).

El riesgo relativo (RR) de PPC en los adoptados frente a los nacidos en España fue de 27,3 (IC95%: 19,3-37,6). Este RR se mantenía elevado al desglosar el análisis por: a) *sexo*: 24,8 en ♀ y 35,8 en ♂; b) *origen de la adopción*: 18,2 en adopciones nacionales y 30,3 en internacionales. Además, hay que reseñar que el RR presentaba variaciones en función del continente de procedencia: 53,6 en África, 44,8 en Latinoamérica, 39 en Asia y 9,9 en centro y este de Europa.

Finalmente, la tasa de incidencia del grupo de inmigrantes (solo niñas) fue de 16 casos por millón/año. De esta forma, el RR de PPC entre las niñas inmigrantes frente a las niñas nacidas en España fue de 1,55 (0,9-2,3).

Conclusiones

- Los distintos riesgos observados según el continente de procedencia pudieran estar mediados, al menos en parte, por factores ambientales.
- La adopción nacional también presenta mayor riesgo de PPC y, en este caso, no hay duda sobre la fiabilidad de la fecha de nacimiento.
- La condición de inmigrante parece no ser un condicionante en la aparición de PPC.

Miscelánea

O4/d3-031

ESTUDIO DE LOS GENES PTPN11, SOS1, KRAS Y RAF1 EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN, CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

C.E. Heredia Ramírez ⁽¹⁾, E. Balboa ⁽²⁾, L. Castro-Feijóo ⁽¹⁾, I. Rica ⁽³⁾, J. Barreiro ⁽¹⁾, J. Eiris ⁽⁴⁾, P. Cabanas ⁽¹⁾, I. Martínez ⁽⁴⁾, J. Fernández-Toral ⁽⁵⁾, A. Carracedo ⁽²⁾, M. Pombo ⁽¹⁾, F. Barros ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Dto. de Pediatría, Hospital Clínico Universitario (CHUS), Santiago de Compostela, A Coruña. ⁽²⁾ Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, CIBERER. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo, País Vasco. ⁽⁴⁾ Dto. de Pediatría, CHUS, Santiago de Compostela, A Coruña. ⁽⁵⁾ Genética, Hospital Central de Asturias, Oviedo.

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por múltiples anormalidades. Se ha descrito la alteración de cuatro genes (PTPN11, SOS1, KRAS y RAF1) diagnosticando cerca del 75% de los casos observándose, además, una correlación genotipo-fenotipo. El fenotipo se superpone con otros síndromes como el síndrome de Leopard (SL), síndrome de Costello (SC), síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (SCFC) que se relacionan con la vía de señalización RAS-MAPK.

Objetivo

1) Describir las características clínicas del SN. 2) Estudio genético de los genes PTPN11, SOS1, KRAS y RAF. 3) Correlación genotipo-fenotipo.

Metodología

Se estudiaron 68 pacientes con sospecha clínica de SN provenientes del Norte de España (Galicia, Asturias y País Vasco). 1) Estudio molecular: Secuenciación cíclica tras amplificación por PCR de toda la región codificante y los bordes intrón/exón de los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS. 2) Estudio de las características clínicas, datos bioquímicos y hormonales 3) Correlación genotipo-fenotipo y análisis estadístico.

Resultados

1) Estudio genético: hallamos mutaciones en 24 pacientes (35%), las cuales fueron localizadas en el gen PTPN11 (14), SOS1 (8), RAF1 (1) y KRAS (1). 2) Correlaciones genotipo-fenotipo: en 30 pacientes se evaluaron las características fenotípicas con el fin de correlacionarlos con los datos genéticos. Se encontraron que 21 pacientes tienen SN, 2 con SL y 1 con SC. Las alteraciones genéticas se encontraron con mayor frecuencia en el gen PTPN11 (7/31 pacientes) y en el gen SOS1 (5/31 pacientes). Dos de las mutaciones encontradas en el gen PTPN11 no han sido descritas previamente. Los pacientes que tuvieron mutación en el gen SOS1 presentaron una buena correlación con la estenosis pulmonar y tórax ancho y los defectos cardíacos y facies típicas se asociaron a la presencia de mutaciones en el gen PTPN11. Encontramos un menor porcentaje de mutaciones en comparación a lo reportado en la literatura, además, la prevalencia varió según el origen poblacional de los pacientes.

Discusión

El SN es una entidad clínica de difícil diagnóstico por la superposición con otros síndromes asociados a la vía de señalización RAS-MAPK como se observó en nuestro grupo de pacientes. Además encontramos una buena correlación entre genotipo-fenotipo con SOS1 y PTPN11.

O4/d3-032

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE FOTOGRAFÍAS FACIALES PARA LA DISCRIMINACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN FRENTE A CONTROLES.

A. Carcavilla Urquí ⁽¹⁾, S. Reig ⁽³⁾, L. Santomé ⁽¹⁾, E. Guillén-Navarro ⁽⁴⁾, P. Lapunzina ⁽⁵⁾, J.P. López-Siguero ⁽⁶⁾, J. Sánchez del Pozo ⁽⁷⁾, M. Alonso ⁽⁸⁾, J.M. García-Sagredo ⁽⁸⁾, A. Pérez-Aytés ⁽⁹⁾, I. Pinto ⁽¹⁰⁾, C. Chavarrias ⁽³⁾, M. Desco ⁽³⁾, B. Ezquieta ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.⁽³⁾ Medicina y Cirugía experimental, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.⁽⁴⁾ Hospital Virgen de Arrixaca, Murcia.⁽⁵⁾ Hospital La Paz, Madrid.⁽⁶⁾ Hospital Carlos Haya, Málaga.⁽⁷⁾ Hospital Doce de Octubre, Madrid.⁽⁸⁾ Hospital Ramón y Cajal, Madrid.⁽⁹⁾ Hospital La Fe, Valencia.⁽¹⁰⁾ Hospital Severo Ochoa, Madrid.

Introducción

El síndrome de Noonan (SN) es una entidad caracterizada por la asociación de talla baja, cardiopatía congénita, y dismorfias faciales. La caracterización fenotípica necesaria para aumentar el rendimiento del estudio molecular requiere herramientas apropiadas.

Objetivos

Desarrollar un sistema de análisis morfométrico de fotografías faciales para la caracterización de las dismorfias faciales en el SN y su discriminación frente a controles sanos.

Pacientes y Métodos

Se seleccionaron 21 pacientes de entre 8 y 12 años de edad con SN o síndrome de Leopard. Todos los pacientes tenían mutación en el gen PTPN11 confirmada mediante secuenciación del gen. Se seleccionaron 23 pacientes de entre 8 y 12 años de edad como controles tras exclusión de cualquiera de los criterios diagnósticos de Van der Burgt. En las fotografías faciales se identificaron 41 puntos homólogos. Con las coordenadas 2D de estos puntos se realizó un análisis morfométrico utilizando métodos de *procrustes* y de deformación o *splines*. También se calcularon distancias entre pares de puntos para determinar medidas válidas para la discriminación de pacientes frente a controles.

Resultados

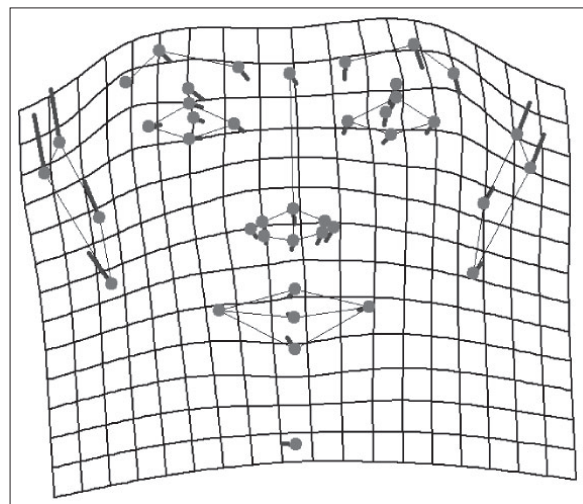
El análisis estadístico reveló diferencias muy significativas ($p < 0,0001$) entre grupos en la posición de los puntos relacionados con los ojos y los pabello-

nes auriculares. El análisis de deformación indica que los pacientes presentan un ensanchamiento de la distancia entre los puntos oculares, así como un descenso en la altura de los puntos de los pabellos auriculares. El análisis discriminante indica que utilizando tres medidas entre pares de puntos se pueden clasificar correctamente el 87% de los casos.

Conclusiones

El análisis morfométrico a partir de fotografías frontales faciales puede ser una herramienta para el diagnóstico e identificación del SN PTPN11 positivo frente a controles sanos. Las líneas futuras de investigación pretenden explorar la especificidad de estas técnicas para discriminar:

- pacientes con SN sin mutación y con mutaciones en otros genes.
- otras entidades sindrómicas, tanto aquellas del espectro RAS-MAPKinasa como otras no relacionadas.



Mapa de deformación de un sujeto control a un paciente con SN. Las líneas gruesas indican el desplazamiento que sería necesario aplicar a un sujeto control para ajustarse a un paciente (círculo).